

⑩ 日本国特許庁(J P)

⑪ 特許出願公表

⑫ 公表特許公報(A)

平5-503917

⑬ 公表 平成5年(1993)6月24日

⑭ Int. Cl.⁵
A 61 K 9/20
9/00

識別記号

U
W

庁内整理番号
7329-4C
7329-4C

審査請求 未請求
予備審査請求 有

部門(区分) 3(2)

(全 12 頁)

⑮ 発明の名称 口腔溶解性薬剤組成物及びその製造方法

⑯ 特 願 平2-512229

⑰ 出 願 平2(1990)8月3日

⑱ 翻訳文提出日 平4(1992)3月5日

⑲ 国際出願 PCT/US90/04384

⑳ 国際公開番号 WO91/03237

㉑ 国際公開日 平3(1991)3月21日

優先権主張 ㉒ 1989年9月5日 ㉓ 米国(U S) ㉔ 403,751

㉕ 発 明 者 スタンレー、セオドア・エイチ アメリカ合衆国ユタ州84124, ソルト・レイク・シティ, オーク・テラス・ドライブ 4800

㉖ 発 明 者 ヘイグ, ブライアン アメリカ合衆国ユタ州84119, ウェスト・ヴァレー・シティ, サウス・ハワード・ドライブ 4478

㉗ 出 願 人 ユニバーシティ・オブ・ユタ・リサーチ・ファウンデーション アメリカ合衆国ユタ州84112, ソルト・レイク・シティ, ユニバーシティ・オブ・ユタ, パーク・ビルディング 210

㉘ 代 理 人 弁理士 湯浅 恭三 外6名

㉙ 指 定 国 AT(広域特許), AU, BE(広域特許), CA, CH(広域特許), DE(広域特許), DK(広域特許), ES(広域特許), FR(広域特許), GB(広域特許), IT(広域特許), JP, LU(広域特許), NL(広域特許), NO, SE(広域特許)

特許(内容に変更なし)

請求の範囲

1. 患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。該組成物は以下のものを含んでいる:

可溶性マトリックス物質;

口、咽頭および食道の粘膜組織を透過して吸収されることができ、そしてマトリックス物質の全段にわたって分散されており、および患者の口内での複合性塊の溶解により口、咽頭および食道の粘膜組織を透過しての吸収のために薬剤が放出されるように患者の口内で溶解できる実質的に固体状の複合性塊へ形成されている、溶解として有効な投与量の効力のある薬剤;

複合性塊の全段にわたって分散されており、薬剤の経粘膜吸収を容易にするため、薬剤の大多数がイオン化されずに液体中に溶解された時に唾液のpHを修正できる緩衝液形成試薬; および

薬剤-含有剤形を形成するように複合性塊へ確保されており、薬剤-含有複合性塊の患者の口内へのおよび口からの都合のよい挿入および除去が可能のように形成されているホルダー手段。

2. 可溶性マトリックス物質が可溶性炭水化物物質を含んでいる請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

3. 可溶性マトリックス物質が可溶性脂肪物質を含んでいる請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

4. 可溶性マトリックス物質が可溶性蛋白質物質を含んでいる請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

5. 可溶性マトリックス物質が可溶性ワックス物質を含んでいる請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

6. 可溶性マトリックス物質が可溶性炭水化物物質を含んでいる請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

7. 可溶性炭水化物物質が固形化溶解マトリックスを含む請求項2記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

8. 可溶性炭水化物物質が圧縮された粉末を含む請求項2記載の、患者への

薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

9. 圧縮された粉末マトリックス内へ取り込まれている薬剤がマイクロカプセル化されている請求項8記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

10. 圧縮された粉末マトリックス内へ取り込まれている薬剤がマイクロスポンジ内へ含まれている請求項8記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

11. 可溶性炭水化物物質がヒドロゲルを含む請求項2記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

12. 可溶性炭水化物物質がゼラチンを含む請求項2記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

13. 薬剤がマトリックス物質の全段にわたって実質的に均一に分散されている請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

14. 薬剤がマトリックス物質の全段にわたって環状の層となって分散されている請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

15. 緩衝液形成試薬がクエン酸緩衝液系を含む請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

16. 緩衝液形成試薬がリン酸緩衝液系を含む請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

17. 薬剤-含有複合性塊がさらに薬剤-含有剤形の製造を助けるために複合性塊の全段にわたって実質的に均一に分散されている増粘剤を含む請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

18. 薬剤-含有複合性塊がさらに薬剤-含有剤形の製造を助けるために複合性塊の全段にわたって実質的に均一に分散されている界面活性剤を含む請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形。

19. 薬剤-含有複合性塊がさらに複合性塊中の薬剤の不慣れな香りを消すのを助けるために複合性塊の全段にわたって実質的に均一に分散されている炭酸ガスを含有する請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-

含有組成物。

20. 薬剤-含有薬剤複合性塊がさらに複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散されている少くとも1つの芳香エンハンサーを含む請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

21. 薬剤-含有複合性塊がさらに患者の口内での複合性塊の溶解をより速くするために複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散されている実質的に水-不溶性の成分を含んでいる請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

22. 効力のある薬剤が実質的に親油性である請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

23. 効力のある薬剤が実質的に非親油性である請求項1記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

24. 患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤、該薬剤は以下のものを含んでいる：

可溶性マトリックス物質；

口、咽頭および食道の粘膜組織を通して吸収されることができ、そしてマトリックス物質の全般にわたって分散されており、および患者の口内での複合性塊の溶解により口、咽頭および食道の粘膜組織を通しての吸収のために薬剤が放出されるように患者の口内で溶解できる実質的に固形状の複合性塊へ形成されている、医薬品として有効な投与量の効力のある薬剤；

複合性塊の全般にわたって分散されていても、薬剤の経粘膜吸収を容易にするために薬剤に対する口、咽頭および食道の粘膜組織の透過性を改良することができる透過エンハンサー；および

薬剤含有薬剤を形成するように複合性塊へ確保されており、薬剤-含有複合性塊の患者の口内へのおよび口から離合のよい挿入および除去が可能のように形造られているホルダー手段。

25. 透過エンハンサーが複合性塊の全般にわたって均一に分散されている請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

39. 透過エンハンサーが胆汁酸塩を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

40. 透過エンハンサーが合成透過エンハンサーを含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

41. 薬剤-含有複合性塊がさらに薬剤-含有薬剤の製造を助けるために複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散されている溶剤を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

42. 薬剤-含有複合性塊がさらに薬剤-含有薬剤の製造を助けるために複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散されている界面活性剤を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

43. 薬剤-含有複合性塊がさらに複合性塊中の薬剤の不慣れな香りを消すのを助けるために複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散された麦芽デキストリンを含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有組成物。

44. 薬剤-含有複合性塊がさらに複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散されている少くとも1つの芳香エンハンサーを含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

45. 薬剤-含有複合性塊がさらに患者の口内での複合性塊の溶解をより速くするために複合性塊の全般にわたって実質的に均一に分散されている実質的に水-不溶性成分を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

46. 効力のある薬剤が実質的に親油性である請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

47. 効力のある薬剤が実質的に非親油性である請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

48. 患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤の製造方法であって、該方法は下記の工程を含んでいる：

26. より多数の透過エンハンサーが薬剤の中心部分よりも薬剤の外側周辺部に分散されている請求項25記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

27. 薬剤がマトリックス物質の全般にわたって実質的に均一に分散されている請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

28. 可溶性マトリックス物質が可溶性炭水化物物質を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

29. 可溶性マトリックス物質が可溶性脂肪物質を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

30. 可溶性マトリックス物質が可溶性蛋白質物質を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

31. 可溶性マトリックス物質が可溶性ワックス物質を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

32. 可溶性マトリックス物質が可溶性炭水化物物質を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

33. 可溶性炭水化物物質が固形化溶融マトリックスを含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

34. 可溶性炭水化物物質が圧縮された粉末を含む請求項24記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

35. 圧縮された粉末マトリックス中へ取り込まれた薬剤がマイクロカプセル化されている請求項34記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

36. 圧縮された粉末マトリックス中へ取り込まれた薬剤がマイクロスポンジ内へ含まれている、請求項34記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

37. 可溶性炭水化物物質がヒドロゲルを含む請求項28記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤。

38. 可溶性炭水化物物質がゼラチンを含む、請求項28記載の、患者への

(a) 口、咽頭および食道の粘膜組織を通して吸収可能な、医薬品として有効な投与量の効力のある薬剤を得；

(b) 患者の口内で溶解可能な可溶性マトリックス物質を得；

(c) 薬剤が薬剤-含有マトリックスの全般にわたって分散されるように薬剤およびマトリックス物質を混合して薬剤-含有マトリックスを形成し；

(d) 薬剤の経粘膜吸収を容易にするために大多数の薬剤をイオン化させずに致すように溶液中に溶解された時に溶液のpHを修正できる緩衝液形成試薬を複合性塊の全般にわたって分散し；

(e) 患者の口内での複合性塊の溶解により口、咽頭および食道の粘膜組織を通しての吸収のために薬剤が放出されるように患者の口内で溶解できる薬剤-含有マトリックスから実質的に固形状である複合性塊を形成し；そして

(f) 薬剤-含有薬剤を形成するために複合性塊の一部としてホルダーを取り込む。

49. 緩衝液形成試薬がクエン酸緩衝液系を含んでいる請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤の製造方法。

50. 緩衝液形成試薬がリン酸緩衝液系を含んでいる請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤の製造方法。

51. 形成工程(e)の間にホルダーのまわりに薬剤-含有マトリックスを圧縮することにより複合性塊内へホルダーが取り込まれる請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤の製造方法。

52. 形成工程(e)の後複合性塊へホルダーを固定することにより複合性塊の一部としてホルダーが取り込まれている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤の製造方法。

53. 薬剤-含有マトリックスが少くとも1つの芳香エンハンサーを含んでいる請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有薬剤の製造方法。

54. 薬剤-含有マトリックスが薬剤の不慣れな香りを消すのを助けるため麦芽デキストリンを含む請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する

薬剤-含有利形の製造方法。

55. 薬剤-含有マトリックス中に實質的に水-不溶性の成分が添加されているため、薬剤-含有マトリックス中の實質的不溶性成分により患者の口内での複合性塊の溶解が遅くされている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

56. 薬剤が實質的に親油性である請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

57. 薬剤が實質的に非親油性である請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

58. 薬剤がメトヘキシタールである請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

59. 薬剤がフェンタニールである請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

60. 薬剤がトリアゾラン、オキサゼパム、ロラゼパム、エトミデートおよびチアミラールから成る群より選択される請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

61. 薬剤がニトログリセリンである請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

62. 薬剤がイソソルビド、ジニトレート、カプトプリル、ニフェジピン、クロニジンおよびエシモロールから成る群より選択される請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

63. 薬剤が効力があり、速やかに作用する薬剤である請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

64. 薬剤が患者の中樞神経系に効果を示す請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

65. 薬剤が患者の心血管系に効果を示す請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

66. 薬剤が患者の腎血管系に効果を示す請求項48記載の、患者への薬剤

の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

67. 薬剤が患者の呼吸系に効果を示す請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

68. 薬剤が患者に対し抗嘔吐効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

69. 薬剤が患者に対し抗真菌効果をj持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

70. 薬剤が患者に対し抗パーキンソン効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

71. 薬剤が患者に対し抗分泌効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

72. 薬剤が患者に対し抗片頭痛効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

73. 薬剤が患者に対し子宮収縮効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

74. 薬剤が患者に対し抗利尿効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

75. 薬剤が患者に対し抗血圧上昇効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

76. 薬剤が患者に対しオピオイドアゴニスト効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

77. 薬剤が患者に対しオピオイドアンタゴニスト効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

78. 薬剤が患者に対し利尿効果を持っている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

79. 薬剤がマトリックス物質の全段にわたって實質的に均一に分散されている請求項48記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

80. 患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法であって、該方法は下記の工程を含んでいる：

(a) 口、咽頭および食道の粘膜組織を通して吸収可能な医薬として有効な投与量の効力のある薬剤を得；

(b) 患者の口内で溶解可能な可溶性マトリックス物質を得；

(c) 薬剤が薬剤-含有マトリックスの全段にわたって分散されるように薬剤およびマトリックス物質を混合して薬剤-含有マトリックスを形成し；

(d) 薬剤の経粘膜吸収を容易にするため薬剤に対する口、咽頭および食道の粘膜組織の透過性を改良することができる透過エンハンサーを複合性塊の全段にわたって分散させ；

(e) 患者の口内での複合性塊の溶解により口、咽頭および食道の粘膜組織を通しての吸収のために薬剤が放出されるように患者の口内で溶解できる薬剤-含有マトリックスから實質的に固形物である複合性塊を形成し；そして

(f) 薬剤-含有利形を形成するために複合性塊の一部としてホルダーを取り込む。

81. 透過エンハンサーを複合性塊の全段にわたって均一に分散されていない請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

82. より高い濃度の透過エンハンサーが利形の中心部分より利形の外側周辺に分散されている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

83. 効力のある薬剤がマトリックス物質の全段にわたって實質的に均一に分散されている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

84. 透過エンハンサーが胆汁酸塩を含む請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

85. 透過エンハンサーが合成透過エンハンサーを含む請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用される薬剤-含有利形の製造方法。

86. 薬剤が十分な非親油性の性質を持っているので薬剤の粘着組織を通しての吸収を可能にするために透過エンハンサーが必要とされる請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に作用される薬剤-含有利形の製造方法。

87. 形成工程(a)の間にホルダーの周りに薬剤-含有マトリックスを圧縮することにより複合性塊内へホルダー取り込まれる請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

88. 形成工程(e)の後、複合性塊へホルダーを固定することにより複合性塊の一部としてホルダーが取り込まれている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

89. 薬剤-含有マトリックスが少くとも1つの芳香エンハンサーを含んでいる請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

90. 薬剤の不愉快な香りを消すのを助けるために薬剤-含有マトリックスが皮芽デキストリンを含んでいる、請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

91. 薬剤-含有マトリックスに實質的に水-不溶性の成分が添加されているため、薬剤-含有マトリックス中の實質水-不溶性成分により患者の口内での複合性塊の溶解が遅くされている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

92. 薬剤が實質的に親油性である請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

93. 薬剤が實質的に非親油性である請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

94. 薬剤が患者に対しオピオイドアゴニスト効果を持っている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

95. 薬剤が患者に対しオピオイドアンタゴニスト効果を持っている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

96. 薬剤が効力があり、速かに作用性の薬剤である請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有利形の製造方法。

者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

97. 薬剤が患者の中樞神経系に効果を持っている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

98. 薬剤が患者の心血管系に効果を持っている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

99. 薬剤が患者の腎血管系に効果を持っている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

100. 薬剤が患者の呼吸系に効果を持っている請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

101. 透過エンハンサーが透過エンハンサーとして動く脂質可溶性補充物を含む請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

102. 薬剤-含有マトリックスが甘味料を含む、請求項80記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

103. 甘味料が人口甘味料である請求項102記載の、患者への薬剤の経粘膜供給に使用する薬剤-含有剤形の製造方法。

がある。

最も重要なことは、通常、経口投与時間と薬剤の治療効果が開始する時間との間に実質的な遅れが存在することである。前述したように、薬剤は、血液に入るためには胃腸系を通過しなければならないが、これには典型的に45分間又はそれ以上の時間を要する。前述したように、不安及びストレスはこの遅れを増大させることが多い。

例えば、手術前のプレメディケーション、或いは痛みもしくは重大な医学的状況を直ちに除去するか又は薬剤の速効性効果を必要とするような、多くの用途では、この遅れは許容できない。患者の迅速な交差が費用節約に対して不可欠である現代の外来患者設備及び手術室において、薬剤の作用の過度の遅れは簡単には許容できない。

経口投与の更に別の欠点は、多数の薬剤、特に、中樞神経系(CNS)又は心臓血管作用に関する薬剤が、殆ど即時に代謝されることである。胃並びに小腸及び大腸からの静脈は直接肝臓を介して通過する。従って、血液に入った薬剤は、最初に肝臓を介して通過した後全身の血液循環に分配される。大部分の薬剤の60%を超えて(ある種の薬剤の本質的に100%)、この肝臓を介する「初回通過」の際に患者の血液から除去される。結果として、経口投与は、多数の薬剤、特に、手術前の準備投与又は麻酔の誘導用のような重大な医療環境で迅速な効果開始のために用いられる大部分の中樞神経系及び心臓血管作用薬に対しては非実用的である。

更に、肝臓は血液から過剰な薬剤を除去するので、肝臓に更にストレスが加わる。このことは、薬剤治療が長期間にわたって行われる場合に、特に重大である。肝臓は薬剤の代謝産物によって過負荷になり、薬剤の代謝産物は排泄されなければならない。その結果、肝臓又は腎臓障害の危険性が増大する。

薬剤の経口投与に見い出されるもう一つの欠点は、薬用量が「平均的」患者に使用するために製造又は決定されていることである。大部分の薬剤は様々な患者に対して多様な効果を有する。これらの効果は、患者の習慣、患者間の微妙な遺伝的差異、血液量、年齢並びに多数の他の既知及び未知の要因に依存する。大丸剤の薬剤を経口投与することは、所望の効果を得るのに必要な的確な投与量を調節する能力を失えるよりもむしろ、その投与量は「平均的」患者で平均的効果を

明細書

口腔溶解性薬剤組成物及びその製造方法

背景

1. 発明の分野

本発明は薬剤の口内、舌下、咽頭及び食道の経粘膜投与に用いる、薬剤の口腔溶解性マトリックス組成物及びその製造方法に関する。さらに詳しくは、本発明は、的確な量の薬剤を口、咽頭及び食道の粘膜組織を介して非侵襲性投与するための組成物並びにこのような組成物を製造する方法及び装置に関する。

2. 発明の背景

近年、様々な症状を処置するための薬剤の投与に関する薬理學及び薬剤學の分野が大いに発達してきた。しかし、この分野の非常にすばらしい発達にも拘わらず、薬物は何十年間も用いられてきた方法と殆ど同じ技法を用いて投与され続けている。大多数の薬剤は経口によってか又は注射によって投与され続けている。しかし、当該技術分野において、これらの投与経路はいずれも全ての場合に有効ではなく、しかも両方の投与経路には若干の欠点があることが見いだされることが多い。

恐らく、経口投与は、最も一般に行われている薬剤の投与方法である。薬剤は、通常、錠剤、カプセル剤又は液状薬剤に配合された後、飲み込まれる。経口投与方式は、その便利さゆえに好適であることが多い。さらに、経口投与は、概して、大部分の患者に対して危険がなく、痛みもなくそして簡単に行われる。

それにも拘わらず、薬物の経口投与は若干の欠点を有する。一つの欠点は小児患者及び老人患者は丸剤その他の固体投与形を飲み込むのが難しいことが多く、しかもこのような患者は液状薬剤を飲んで飲もうとしないことが多いということである。さらに、多数の薬剤について、薬剤を飲み込む行為は胃の容量を増大させ且つ吐き気及び嘔吐の可能性を増大させる。

経口投与に関するもう一つの問題は、飲み込んだ後の薬剤の血液中への吸収速度が患者によって異なることである。薬剤の吸収は、胃から小腸及び大腸への薬剤の移動並びにこれらの器官による分泌作用とその結果としての胃と腸内のpHとに依存している。不安及びストレスはこれらの移動及び分泌を破壊させ、薬剤の最終的な効果を妨げ又は低減させ、そして薬剤の効果の開始を遅らせること

生ずるように算定されている。結果として、特定の患者には投与不足又は過剰投与になることがある。

薬剤に対する感受性が低いための投与不足の患者は、医者によって求められた反応を引き起こすことができない。投与過剰な患者は、生体機能、特に、心臓及び肺の危険な機能低下を引き起こすことがある。これは、延長した呼吸低下(手術後に機械呼吸を必要とする)、心機能低下及び心拍停止を引き起こすことがある。

経口投与のある種の欠点を避けるために、注射を用いることが多い。薬剤を(通常、静脈内又は筋肉内に)注射することによって、薬剤は患者の血液中に速やかに入る結果となる。さらに、この種の投与は患者の肝臓による多量の薬剤の除去が避けられる。その結果として、経口投与薬剤に比べて、薬剤の総必要量が通常少なくなる。その代わり、薬剤は肝臓にさらされる前に患者体内の各種部分に迅速に分配されることになる。

大部分の患者、特に、子供及び老人には注射に対する嫌悪感がある。患者によっては、この嫌悪感は、注射を用いることが重大な問題になるほど顕著である。強度の心理学的ストレスは、患者の衰弱した状態を悪化させることがあるので、患者が重傷であり、又は衰弱した状態にあるかもしくはは食害している場合には、注射を用いることが不適当になることがある。

更に、各薬剤(特に、中樞神経系活性に関する薬剤)の代謝における感受性の個々の変動は、注射経路を用いる場合に一層顕著である。過剰投与を防止するために多くの場合に、平均的投与量よりも少なく患者に注射した後に、必要に応じて、追加の注射によって投与量を補給することが慣例である。この「滴定」では、反復注射を用いることが必要になり、患者のストレスを更に大きく増大させる。更に、患者の反応は特定の患者の特性に応じて広範囲に変化するもので、的確な投与量を投与して的確な効果を生じることができない。

患者に手術を受ける準備をさせる一つの一般的なアプローチは、鎮静剤又は不安緩和剤を経口によって投与することである。鎮静剤又は不安緩和剤の急速な開始は必ずしも臨界的要因ではなかったが、現在はさらにそのようになっている。日中の手術用外来患者用設備を使用することが増大したこと及び現代医療での費用節約のための圧力などの慣例の強化により、静麻によるやや過剰な投与に付随する

回復の遅れによる患者の治療費の増大を避けるために、作用の急速な開始及び無条件に理想的な投与量の使用が必要とされる。中枢神経系活性を有するプレメディケーション用薬剤（過度の鎮静を生ずることなく、鎮静及び不安緩和の急速な開始を引き起こす）の効果的な経口投与を行うのはしばしば困難である。

研究者によっては、頬袋の粘膜を介して又は舌下投与によって薬剤を投与することが可能であることを示唆している。「METHODS AND COMPOSITIONS FOR NONINVASIVE ADMINISTRATION OF SEDATIVES, ANALGESICS, AND ANESTHETICS」なる名称の米国特許第4,671,953号を参照のこと。口、咽頭及び食道の粘膜組織を介する治療薬のこのような投与は明確な有用性を有する。この経路による薬剤の投与では、薬剤は胃及び腸の消化液にさらされない。更に、薬剤は最初に生体を通過する際に、大腸、肝臓を迂回し、それによって薬剤の付加的な代謝及び／又は不活化が避けられる。

通常、上記方法のいずれかによって投与される薬剤には不快な味がある。その結果、口腔粘膜組織を介しての頬又は舌下投与を可能にするために、薬剤を例えば「キャンデー」マトリックスのような、ある種の好ましい味の素材（mass）に配合することも必要になる。

既存の方法による薬剤含有キャンデー製品の製造では、治療薬を溶融キャンデー素材に加える。次に、得られた混合物を十分に混合して、溶融キャンデー素材中に薬剤が適当に分布されることを確実にする。混合物を次に、まだ溶融している間に、金型キャビティに注入して、凝固させて、固体素材にする。又は、熱いキャンデー素材をサイズ及び形状が所望のように定められる金型に注入することもできる。

薬剤の有効な施用のためには、最終キャンデー製品は均一な投薬レベルを保証するように全体に均一に分布された薬剤を含むことができる。或いは、用途によっては、薬剤投与速度を促するために、既知の制御された範囲内で速度を促ることが望ましいこともある。固体薬剤を均一に又は細心に制御して混和することを試みる場合には、難点が見いだされる。薬剤の多くは、硬質キャンデーベースの1種以上の成分に不溶又は部分的にのみ可溶である。従って、得られた製品は薬剤の均一な分布又は制御された分布に欠けていることがしばしば見いだされる。

することは、当該技術分野における関連した進歩であると考えられる。

薬剤（不溶性薬剤を含む）を可溶性マトリックス中に、分解が生ずる点まで混合物を加熱することなく配合するための方法及び組成物を提供することは、当該技術分野におけるもう一つの重要な進歩であると考えられる。可溶性マトリックス中に不溶性薬剤を均一に配合する可能性を有する、このような方法を提供することは、当該技術分野における関連した進歩であると考えられる。

このような組成物及びその製造方法を本明細書中に開示し且つ請求の範囲に記載する。

発明の簡単な要約

本発明は、強力な速効性薬剤を粘膜によって投与する場合に用いる薬剤組成物を製造するための組成物及び製造方法に関する。更に、本発明は、所望の効果を確に生ずるために充分な薬剤を投与するような、用量対効果方式（dose-to-effect manner）での薬剤投与に有用であるこのような組成物及び方法に関する。本発明はまた、フレーバー入り溶解性マトリックス物質中への親油性及び非親油性治療薬の両方の配合を可能にし、マトリックス混合物をアブライアンス又はホルダーに固定することを可能にする製造技術に関する。使用に際して、本発明は口、咽頭及び食道の粘膜組織を介しての薬物投与を可能にし、それによって注射及び経口投与の両方の問題を回避する。

本発明を用いると、薬剤を、注射によるのとほぼ同じにぐらいに速く、そして経口投与経路を用いるよりもはるかに速く患者の血流中に導入することができ、同時に両投与方法の不利な面が避けられる。本発明の範囲内の投与形を用いて、薬剤を用量対効果方式で、すなわち確かな所望の効果が得られるまで薬剤を投与することができる。

本発明はこれらの利点を、薬剤を溶解性マトリックス物質中に配合することによって達成する。溶解性マトリックスには、炭水化物、脂肪、蛋白質、ワックス（天然又は合成）、炭化水素、及び口中で安全に溶解する他の物質がある。溶解性マトリックス又は投与形を用いて、薬剤を用量対効果方式で、すなわち確かな所望の効果が得られるまで薬剤を投与することができる。この投与形は患者の口から取り出しが可能であるように投与形に固定されたアブライアンス又はホルダーを有することが好ましい。

更に、より均一な分布を可能にするためにキャンデー素材の温度を上昇させる（通常、約230℃を越える温度にまで）場合には、薬剤のかかりの分解が生ずることがしばしば見いだされる。分解の程度は様々であっても、概して、薬剤の取り扱い及び処理において高温は不適当である。従って、キャンデー製品の製造方法自体が治療薬を分解及び／又は不活化することがある。

更に、現在入手可能な多数の薬剤含有キャンデーマトリックスは、口の中に入れた場合に砕けやすい。その結果、粘膜組織中への薬剤の均一な放出は行われない。むしろ、砕かれたマトリックスは大部分咀嚼され、飲み込まれて、その薬剤は前述したように、胃腸を介して血流に入る。従って、キャンデーマトリックスが口腔粘膜組織を介する薬剤投与に用いられるためには極めて決定的な限界を有することが理解される。その結果、マトリックスは、強力な速効性薬剤、例えば、中枢神経系、心血管系又は腎臓血管系に影響を及ぼす薬剤の投与に用いられていない。

ある種の薬剤の口腔粘膜組織を介しての投与は有望と見られていたが、望ましい形勢の薬剤を製造し且つその薬剤を投与するための充分に許容される方法の開発は推し進められなかった。大部分の薬剤に用いるための許容されるキャンデー製品を、分解が予想される点までその製品を加熱することなく開発することは不可能であった。

口中のpH条件がある種の親油性薬剤の経口投与経路による投与に悪影響を及ぼすことにも留意しなければならない。口腔粘膜組織を介しての薬剤投与が一般に、その薬剤が非イオン化形である場合に、最も良好に行われることが技術上判明している。pHの酸化は特定の時点において非イオン化状態にある薬剤割合に影響を及ぼす。その結果、口中のpH条件は、このような条件が粘膜組織を介しての移動に極めて不適当であるイオン化形で薬剤を存在させるという点で、頬又は舌下に投与される薬剤の有効性を限定しうる。

故の強力な薬剤は実質的に非親油性であり、当然粘膜組織を透過しない。それ故、適当な方法及び組成物が親油性及び非親油性薬剤の両方の経口投与を可能にするならば、それは強力な速効性薬剤の投与分野における有意な進歩であると考えられる。過剰投与、投与不足及び「初回通過効果」に見られる即時的代謝を避け、しかも患者への針による注射を必要としないような方法及び組成物を提供

本発明の製造方法は薬剤含有マトリックスの製造に今まで見られた限界の多くを克服する。本発明は幾何学的形状による成分の組合せを示す。すなわち、2種類の最小重量成分を最初に十分に混合した後に、前の成分の重量に匹敵する次の1種類又は複数種類の最小重量成分を加え且つ既存の混合物と完全に混合する。この手順を、所望の治療薬を含めた、全ての成分が完全に混合されるまで繰り返す。

混合後に、混合物を圧縮し、金型キャビティ中に注入し、脱水し、凍結乾燥する。又は一体の薬剤投与系として成形する。本発明の範囲内の幾つかの実施態様では、混合物を一体の固体素材に成形するために、特定の糖類（confectionery）成分を混合する。これらの成分には、例えば、圧縮可能な糖類、ソルビトール、マンニトール及びマルチトールがある。

本発明の範囲内の他の実施態様では、ある種の脂肪、ワックス又は炭化水素を所望の治療薬と組み合わせて、圧縮して、溶解性薬剤投与系を成形する。

本発明の範囲内の更に他の実施態様では、治療薬をヒドロゲル又はゼラチンと組合せて、溶解性薬剤投与系を成形する。

これらの実施態様は先行技術の問題の多くを克服する。本発明によると、不溶性薬剤を、薬剤の溶解を試みる必要なく、マトリックスに加えることができる。更に、先行技術の溶融キャンデーマトリックスの形成に必要なとされ、ある種の薬剤の分解を引き起こしうる高温は、本発明を用いて避けられる。それ故、比較的低い融点を有する薬剤又はそれらの融点未満でも分解を経験しうるような薬剤さえも溶解性投与形中に含めることができる。

本発明の他の利点は、多くの場合に風味問題が克服されることである。特定のフレーバーをマトリックスに配合するために成分の溶解が必要であるという点で、フレーバー添加のフレキシビリティが与えられる。従って、風味剤、薬剤及び他の成分（液体形に不溶な場合もある）は、乾燥粉末として存在する場合に、容易に混合される。

最大の薬剤効果をもたらすために、緩衝剤その他の種類のpH調節剤を同時に加えることもできる。非イオン化形の薬剤が粘膜を通過して層容易に輸送されることは理解される。それ故、有効な非イオン化薬剤の割合を最大にするようにpH条件を調節するならば、薬剤の有効性は最大になる。

例えば、弱酸性及び弱塩基性薬剤のような、口中のpH範囲内で部分的にイオ

ン化するような薬剤にとって緩衝剤は特に重要である。一般に、親水性薬剤を用いる場合に、このような薬剤は通常、低粘弾性であり、口中の唾液中に容易に溶解しやすいので、緩衝剤が特に重要である。

粘弾性の適性を改良するために溶解性マトリックス中に透過促進剤を配合することもできる。適当な透過促進剤を用いることによって、親水性薬剤と非親水性薬剤の両方の透過性は改良される。

本発明を用いる場合に、種々の投与形の形態も可能である。例えば、溶解性組成物の層の間に薬剤層を挿入することもできる。本発明は圧縮、注入、乾燥又は固体投与形に成形することによって、種々の溶解性マトリックス物質の使用を開示するので、投与形の成形のために実際に如何なる所望の種類の金型も使用可能である。

マトリックスが成形される時に、溶解性マトリックス物質中にハンドル又はホルダーを挿入することも好ましい。或いは、いったん溶解性マトリックスが成形されたならば、例えば製薬用接着剤のような接着剤によってマトリックス物質にハンドルを接着させることもできる。ハンドルは、いったん所望の効果が達成されたならば、患者の口中から溶解性マトリックスを容易に除去することを可能にする。これは、口腔粘膜組織を介して薬剤を投与する従来の方法を凌駕する実質的な改良である。

本発明は、いったん患者に投与された組成物の溶解速度を制御するという利点をも提供する。これは幾つかの方法によって達成される。第一に、溶解を遅延させる緩水性作用剤（例えばステアリン酸カルシウム）又は溶解を促進するラクトースを含めることによって、溶解速度を化学的に変更することができる。選択されたマトリックス物質、例えばゼラチン、脂肪、蛋白質、ワックス等の溶解度も同様に溶解速度に影響を与える。溶解はまた、混合物が機械的に圧縮される程度によっても調節される。更に、溶解は、患者が溶解性マトリックスを咬むようになる力を減らすことによって達成される。

本発明の範囲内で溶解性マトリックスから口腔粘膜組織を介して投与される薬剤は、これらの組織に補給する経路を介して患者の血流に迅速に入る。観察可能な又は監視可能な効果を有する薬剤（例えば、中枢神経系、心血管系又は腎臓血管系に作用する薬剤）に対する患者の反応を適切に監視することによって、薬

を克服する。本発明の主要な利点の一つは、薬剤を患者に「用量対効果」方式で導入できることである。薬剤は、的確に所望の効果が得られるまで患者に投与される；これは、予定量の薬剤が患者に投与される先行技術方法と異なる点である。いったん所望の効果が得られたならば、患者もしくは医療専門家は患者の口中から投与形を容易に取り出すことができる。

本発明は1錠以上の治療薬を含む投与形の製造方法を開示する。本発明は、溶解性マトリックス中に薬剤を配合する場合に一般に見い出される問題の多くを克服する。例えば、本発明は、高粘度の液体成分に対立するものとして、室温における固体粉末又は液体の混合を示す。それによって、溶融キャンデー素材を製造するために必要な高温においてしばしば生ずる薬剤の分解が回避される。これは、比較的低い融点を有する薬剤、又はそれらの融点未満で分解を経験することがあるような薬剤の使用を容易にする。この混合は非常に低温においても実現することができる。このようにして、揮発性成分の高発は最小になり、粘着性成分の「粘着性」は低下して、成分は分けやすくなる。

更に、固体粉末又は液体は一緒に混合されるので、加熱された液体もしくは懸濁液中にある時に化学的に不相容性である成分も混合することができる。公知の方法による薬剤入り嚢薬の成形では、薬剤、風味剤その他の成分が同じ液体環境に入れられた場合に不溶性であることがあるという点で、厳しい問題が見い出される。更に、成分間の化学的不相容性の問題は本発明では排除される。

いったん所望の成分が完全に混合されたならば、それらを固体投与形に成形することができる。他の場合には、成分を固らせてスラリーを形成し、乾燥した後に、圧縮する（時には「スラグ化」と呼ばれる）。1実施形態では、成分を圧縮して、投与形を成形する。典型的に、約2,000ニュートン〜約5,000ニュートンの範囲内の圧力が好ましい。その結果、圧縮粉末マトリックスは、化学的手段によるよりもむしろ物理的手段によって結合する。圧縮力の程度を変化させて、投与形が患者の口中で溶解する速度を変えることができる。混合物を成形する圧縮力が大きければ大きいほど、口中でのマトリックス物質の溶解は遅くなる。

本発明の範囲内の他の実施形態では、所望の成分を脱水、凍結乾燥（リオフィゼーション（lyophilization））、金型への注入、適当なホル

剤が何時適当な反応を喚起するかが指示される。次に、投与形を取り出すか、又は所望の効果を維持するように投与形の溶解速度を変更することができる。

本発明の使用によって、患者に過剰投与する従来の危険性が実質的に最小になることは理解されよう。本発明によると、薬剤投与量は一度に全部ではなく一定期間にわたって投与され、その投与速度は、それが必要であると思われるならば、調整することもできる。いったん充分な薬剤反応が得られたならば、患者は投与形を咬むようになることを簡単に止めることができるし、又は患者もしくは医療専門家（medical professional）は患者の口中から投与形を容易に取り出すことができる。

図面の簡単な説明

図1は溶解性薬剤マトリックスを成形するための金型を開通するラムと共に示す透視図である。

図2は本発明の範囲内の投与形の1実施形態の透視図である。

図3は図2に示した投与形の実施形態の分解見取り図である。

図4は本発明の投与形の別の実施形態の透視図である。

図5は溶解性マトリックスにハンドルを結合させる1方法を説明する、本発明の投与形の別の実施形態の切取り見取り図である。

図6は水平圧縮を用いる、溶解性薬剤マトリックスを成形するための金型の透視図である。

図7は本発明の範囲内の投与形の成形プロセスにおける、図6に示した金型の透視図である。

図8は図6に示した金型を、完成投与形を型から押し出す下部ダイと共に示す透視図である。

好ましい実施形態の詳細な説明

1. 要約

本発明は薬物の経粘膜投与を容易にする製造方法及び組成物に関する。簡単に言えば、本発明は、治療薬を含む投与形又は同様な種類の組成物に関する。患者が薬物含有投与形を咬むようになる時に、薬剤は口、咽頭及び食道の粘膜組織を介して患者に投与される。

この特定の投与方法は経口又は注射による薬剤の投与に見られる限定の幾つか

ダーへの吹き付け、蒸着、又は当該技術分野の他の公知方法によって、投与形に成形する。

本発明によると、溶解性マトリックス組成物をホルダー又はハンドルに固定する。溶解性マトリックスをホルダーに固定すると、的確な用量の投与が容易になる。いったん、特定の効果が誘導されたならば、前述したようにホルダーを用いて投与形を取り出すことができる。

溶解性マトリックスのホルダーへの固定は、投与形の成形中に、溶解性マトリックス中にホルダーを入れることによって行われる。或いは、いったんマトリックスが成形されたならば、ホルダーを溶解性マトリックスに接着、圧縮、ねじ込み、スナップ止めすることができる。薬剤及び溶解性マトリックスのディスクを適当な形状のホルダー上に積らせることによって、投与形を使用直前に組み立てることも可能である。また、溶解性マトリックスを成形中にハンドル上に吹き付ける又は他の方法で付着させることもできる。更に、ホルダーを取り付けることのできるインサートを中心として溶解性マトリックスを成形することができる。薬剤含有マトリックスをホルダーに圧縮する又は固定すると、多様な治療薬の経粘膜吸収が容易になることは理解されよう。ホルダーへの固定は、患者への薬剤の立証可能な移動をも容易にする。ホルダーは任意の特定の時点における薬剤の投与された量に関する便利な基準点を提供する；それによって、投与形のどの程度が患者の口中で溶解したか知ることが容易になる。

局所麻酔薬、アンチプラーグ剤、局所鎮痛薬、局所抗分泌薬及び局所抗真菌性薬のような治療薬による効果の限局化も本発明によって達成される。中枢神経系作用薬（例えば、鎮静、不安緩和、無痛覚、意識及び麻酔）、心血管作用薬（例えば抗高血圧薬及び抗狭心症薬）、腎臓血管作用薬、及び他の多数の治療薬による運動性全身効果も、本発明を用いることによって達成される。薬剤投与量をホルダーに固定することは、検査のための薬剤の一時的取り出し又は必要に応じた効果の低減をも容易にする。経口による又は舌下による薬剤の投与とは異なり、本発明の組成物は容易に取り出して、任意の特定の時点における誘導効果を評価することができる。ビル又はドロッチを用いる場合には、中間段階で効果を評価するために患者の口中から取り出すことは、不可能ではないとしても、実用的ではない。

ホルダーに固定した溶解性マトリックスは、嚥薬の飲み込みも防ぐことができる。既存のトローチ等に関する一つの主要な問題は、それらが砕けやすいことである。いったんトローチが砕けると、傾倒された粘貼膜投与は理想的ではなくなる。

本発明は味の良い医薬品を形成する可能性を提供する。多くの薬剤に関して、多くの薬剤の極端な苦み又は他の不快な味のために、味の良い医薬品を提供することは不可能であった。本発明を用いると、種々のフレーバー、甘味料等を加えて、良好なミックスの製品を形成することによって、好ましい味特性を得ることができる。成分は固体もしくは液体として（又はミクロスポンジから緩慢に放出される液体としてさえも）混合されるので、溶融キャンデー素材中に不溶な風味剤成分の混合に付随する問題は回避される。

本発明によると、ある一定の薬剤の遊離酸形もしくは遊離塩基形を用いること及びそれらの薬剤を、 pH の両極端及びその結果としての味の悪さが避けられるように、緩衝することが可能であることに留意することは重要である。

本発明のもう一つの重要な特徴は溶解性マトリックス中に透過促進剤を配合することである。透過促進剤は親油性及び非親油性薬物に対する粘貼透過性を改良する。従って、本発明の範囲内の組成物と方法は親油性及び非親油性薬物の使用を可能にする。

2. 製造方法

投与形に成形するための好ましい薬物含有溶解性マトリックスを製造するためには、幾つかの一般的な種類の成分を混合することが、通常、必要である。これらの成分には、典型的な嚥薬を製造するのに用いられる種類の成分、所望の薬剤及び緩衝剤、透過促進剤等の他の化学的活性成分等がある。含まれる成分の種類は、一般に下記種類に分類される：

- (1) 風味剤、
- (2) 甘味料、
- (3) フレーバー増強剤、
- (4) 離型剤、
- (5) 緩衝剤、
- (6) 1種類以上の治療薬、

ソルビトール、マンニトール、キシリトール、サイクラメート、アセスルファームK、タウマチン、スクラロース、アリタマー、PS99/PS100、グリシリンジ、モノリン、ステヴィオシド、ミラクリン又はシーケーも、本発明の範囲内で用いるために受容される。この場合にも、良い味の嚥薬が製造されるように薬剤及び他の成分と適合する甘味料又は甘味料の組合せが得られることが望ましい。

マルトデキストリン及びシクロデキストランも、良い味の組成物を製造するために加えることができる。マルトデキストリン及びシクロデキストランは、組成物中の好ましくないフレーバー（例えば、大抵の薬剤の苦い味）を覆すために、通常、用いられる。更に、マルトデキストリンは高度に圧縮性の粉末であって、本発明の範囲内の圧縮性投与形の成形を容易にする。

ある種の用途では、良い味の製品を得るために組成物にフレーバー増強剤を加えることも望ましい。フレーバー増強剤は、投与形の消滅中に、患者の口中により好ましい感覚を与える。本発明の範囲内のフレーバー増強剤には、例えばリボチド（スクレオチド）及びグルタミン酸ナトリウム（「msg」）がある。

ある種の医薬品では、投与形を金型から放出するために、滑沢剤を加えることも望ましい。このような作用剤はある程度の耐水性を与えることもできる。前述したように、患者の口中での投与形の溶解速度は化学的に、並びに組成物の圧縮度によって物理的に調節することができる。これらの滑沢剤又は離型剤には、例えばコンプリトール（complotol）888（ペヘン酸グリセリル）、ステアリン酸カルシウム及びステアリン酸ナトリウムが含まれる。これらの作用剤は溶解を促進する、又は必要に応じて、溶解を抑制することができる。

滑沢剤も、製造中に粉末混合物をロートでシュート内に集めるような実用形態において有用である。滑沢剤と界面活性剤は生成物流を改善し、静電気力のために成分を分離させるような、配合物中の静電気帯電の害を回避する。

下記で詳述するように、組成物中に緩衝剤を含めることも望ましい。緩衝剤は口中の医薬品を pH 、咽頭及び食道の粘貼組織に透過させるために好都合である pH 環境に置くことを可能にする。組成物中に配合する緩衝剤を用いて、口中の唾液環境の pH 変化に影響を与え、粘貼を通過して移動しやすい、活性成分もしくは薬剤の非イオン化形を存在しやすくすることができる。

(7) 溶解性マトリックス物質、及び

(8) 透過促進剤

これらの成分は放出可能な又は緩慢に放出可能な液体でありうる。

前述したように、これらの成分の各々は、例えば乾燥粉末のような、混合を易にする形態で提供されるのが好ましい。これは、これらの成分がたまたま不溶性又は化学的に非相容性であったとしても、成分の好都合な混合を可能にする。初期材料（ingredient）又は不活性成分の全てはGRASリスト（「一般に安全と見なされる（generally regarded as safe）」）にあるものでなければならない。

本発明の範囲内の味の良い、好ましい医薬品を製造するために、広範囲のフレーバーが利用可能である。これらのフレーバーは薬剤の不快な味を遮蔽するため必要がある。風味剤は任意に混合して、特定の薬剤に適合する特定のフレーバーミックスを製造することができる。本発明に関連して用いられる製薬用風味剤の一部には、人工バニラ、バニラクリーム、ハッカ、チェリー、オレンジハッカ、グレープ、ココナツ、チョコレート、メントール、カンゾウ、レモン及びバタースコッチがある。

これらの風味剤の各々は微細粉末形態で入手可能である。製薬技術分野で公知の他の風味剤も、本発明の成分の混合の容易さ故に、受容される。特定の用途に要求される特定の所望の味を生ずるために、任意の数の風味剤を任意の割合で混合することができる。例えば、特定の薬剤のフレーバー特徴に適合するために、フレーバー組合せを定めることができる。

最終製品に好ましい色を生ずるために、組成物に人工着色剤を加えることができる。上記風味剤は、他の主要成分と同様に、一般に白色である。それ故、有色の最終製品が所望である場合には、付加的な着色が必要である。特定の溶解性マトリックス中に含まれる薬剤の種類と濃度とを示すためのコードとしても着色は重要である。「FD&C」保証であると知られた色素の種類を製品の着色に用いることができる。

良い味の医薬品を製造するために、組成物に甘味料を加えることが必要である。現在好まれている甘味料には、アスパルテーム【ニュートラスイート（NutraSweet）[®]】及び圧縮性精製糖がある。他の甘味料、例えばフルクトース、

更に、適当に pH を調節することによって、高度に酸性（従って、酸っぱい）又は高度に塩基性（従って、苦い）である薬剤を含みながら一層味の良い製品の製造が助成される。その結果、例えばクエン酸/クエン酸ナトリウムのような、緩衝系が溶解性マトリックス中に添加するために好適であることが判明している。リン酸緩衝系も使用可能である。

粘貼を通過する薬剤透過性を改良しうる、適当な透過促進剤も溶解性組成物に含めることができる。透過促進剤は、非親油性薬剤を用いる場合に、特に重要であるが、親油性薬剤にとっても同様に貴重である。本発明の範囲内で使用可能である、典型的な透過促進剤の例を以下に述べる。

充填と密を与えるための、例えばラクトースのような、多量多様な他の作用剤も望ましい場合があることは理解されよう。当該技術分野で公知の種類の他の充填剤及び増量剤も使用可能である。本発明の他の実施形態では、充填剤及び増量剤を供給するためにゼラチンを用いることができる。

上記溶解性マトリックスに、適当な治療薬又は薬剤を加える。下記で詳述するように、種々の種類の薬剤を本発明のマトリックス組成物に容易に配合することができる。これらの薬剤には、中枢神経系、心血管系、又は腎臓血管系に影響を与える薬剤がある。

本発明の範囲内の典型的な投与形は下記一般の成分を含む：風味剤、甘味料、フレーバー増強剤、離型剤、緩衝剤、治療薬及び/又は他の溶解性マトリックス。「薬のある溶解性マトリックス」はヒドロゲル、ゼラチン、脂肪一、蛋白質一、ワックスペース、及び他の同様な溶解性物質を含みうる。成人、若年、小児、又は新生児のいずれであれ、任意の患者グループによって投与形が最終的に受容されるために、フレーバー知覚を遮蔽又は最適化するように風味剤成分を適当に変化させることができる。

成分の各々を他の成分と混合して、本発明の組成物を製造することができる。種々の成分の混合に幾何学的希釈法を用いることが現在好まれている。この方法を用いると、最小重量（最終製品の割合として）の2成分を最初に完全に相互に混合する。

これらの2成分間の完全な混合が達成された時に、先の成分の重量に等しい、次の最小重量成分又は最小重量複数成分を加えて、既存の混合物と完全に混合す

る。全ての成分がミックスに加えられ、他の全ての成分と完全に混合されるまで、この手順を繰り返す。

幾何的希釈は、全ての成分の完全かつ充分な混合を可能にする。上記方法を用いると、不完全な混合の可能性及び混合物を通しての成分の不均一な分布の可能性は殆どなくなる。既存方法は製品の不溶性のために不完全混合を生ずることがあるので、このことは先行技術を凌駕する進歩であると認識されるであろう。

いったん完全な混合が達成されたならば、混合物を固体溶解性マトリックス組成物に成形する。1実施形態では、混合物をかなり高い圧力下で圧縮して、最終投与形を形成する。約2,000ニュートン〜約5,000ニュートンの範囲内の圧縮力が現在好まれている。しかし、成分を薬液一体塊に圧縮するために充分である圧力が使用可能である。

本発明の範囲内の他の実施形態では、好ましい成分を脱水、凍結乾燥（リオフィゼーション）、金型への注入、適当なホルダー上への吹き付け、蒸着、又は技術上公知の他の方法によって投与形に成形する。

本発明を用いた場合には、薬剤含有顆粒の成形に従来行われてきたように混合物を溶解素材になるように加熱する必要がない。その結果、薬剤成分の熱分解は避けられ、良好な混合と均一な製品が可能になる。

溶解性マトリックスは例えばハンドルのようなホルダー又は他の同様な無熱のホルダーに固定することができる。ホルダーは溶解性接着剤、例えば熱硬化性接着剤、液体ソルビトール又はワックスによってマトリックスに接着される。或いは、ホルダーを上述のように溶解性マトリックス中に圧縮又は成形することができる。

図面は幾つかの、投与形製造方法と、投与形へのホルダー固定方法とを説明する。図1は金型ブロック10を提示する。金型ブロック10の内部は、上記成分が圧縮又は成形されて適当な形状の投与形を形成するように、好ましい形状に形成されたキャビティ12を含む。金型ブロック10は2個の分離半体14と16を含む。金型ブロック10の各半体は、いったん成形された投与形を取り出すために、取り出し可能である。

図1にはラム18も示す。ラム18はキャビティ12に嵌合するような形状であり、キャビティ12の底部に投与形を圧縮する。ラム18はハンドル20を取

替するためにその内部を通して配置された孔を有する。従って、ハンドル20は圧縮前の投与形の素材中に挿入される。次に、ラム18はハンドル20を中心としてきつ投与形を圧縮する。投与形の圧縮後に、ハンドルは適所に固定結合される。

図2は本発明の投与形の他の実施形態を提示する。図2に示す投与形は溶解性マトリックス22と薬剤マトリックス24の交互層を有する。各交互セグメントはディスク形状であり、ディスクの厚は特定の必要条件に応じて変化する。ディスク22はハンドル26上を滑動して、ボタン28上で止まる。従って、投与形の組み立て方法は状況の変化に適合する種々な投与形を製造するために適応される。実際に、患者自身が適当な投与形を組み立て、特定の時点における患の特定の必要条件に応じるように薬剤含量を変えることができる。

図3は図2に説明する本発明の実施形態の組み立て方法を説明する。図3では、薬剤マトリックス24と溶解性マトリックス22はハンドル26に沿って間隔を置いて配置される。図3から明らかであるように、ディスク22と24はハンドル26上を滑動して、ボタン28上で止まる。ディスク数とこれらのディスクの組成は特定の患者の必要條件を満たすように容易に変えることができる。この方法で種々の濃度の薬物又は複数の薬物さえも投与することができる。

ハンドル26は種々の形状を取りうる。例えば、ハンドル26の横断面が球形又は三角形であることが好ましい。これはディスク24と26がハンドル上で回転するのを防止する。さらに、ディスク24と26が適所に固定されるように、ハンドル26と係合するキャッチによって、ハンドルの露出部分上に付加的スリーブ（図示せず）を配置することもできる。

図4は本発明の範囲内の投与形の他の実施形態を説明する。図4では、薬剤と溶解性マトリックスは投与形の円筒形体に沿って側面で分割される。従って、薬剤32と溶解性マトリックス物質34のバイ形セグメントはハンドル30を中心として共に圧縮される。図4に示すように、薬物セグメント32と溶解性セグメント34は投与形の周辺に交互に存在する。或いは、セグメントの間隔を変えて、他の適当な薬剤投与量レベルを供給することもできる。

図5は投与形36とハンドル38との間の結合の代替方法を示す。図5に示されるハンドル38は複数の突起40によって構成される。突起40は投与形が

ハンドルから滑り落ちるのを阻止するように、ハンドルの露出部分に向かって広がっている。従って、投与形38はハンドル38を中心として圧縮すると、投与形はハンドルに固定結合される。

図6〜8は本発明の範囲内の投与形を成形するための金型ブロック50を説明する。金型ブロック50はダイキャビティ52を画定する。金型ブロック50の1辺に配置されたスロット54は、ホルダー56の挿入と取り出しを容易にする。上部ダイ58と下部ダイ60はダイキャビティ52内に挿入されるような形状である。上部ダイと下部ダイの両方はそれぞれ、凹面62と64を有する。

金型ブロック50を用いて投与形を製造するためには、薬物を含む溶解性マトリックス物質の一定量をダイキャビティ52の凹面64上に入れる。ホルダー56は、ホルダーの一部がダイキャビティ中にあるように、スロット54内に配置される。溶解性マトリックス物質の付加的な量がホルダー上部のダイキャビティ中に入れられる。上部ダイと下部ダイは次にホルダーを中心として溶解性マトリックス物質を圧縮して、それによって投与形68を製造する。投与形を金型ブロックから取り出すために、下部ダイは完成投与形をダイキャビティから、図8に示すように、押し出す。

それ故、本発明が適当な薬剤含有顆粒の製造に非常に大きいフレキシビリティを与えることが認められる。顆粒中に含まれる薬剤量は広範囲に変化しうる。更に、顆粒のハンドルへの種々な固定方法が、広範囲なフレキシビリティを与えるために、有効である。

3. 薬剤pKaを考慮したpHの制御

大抵の薬剤が弱酸又は弱塩基であり、非イオン化又はイオン化された形で溶液中に存在することは周知である。薬剤の非イオン化部分は通常脂質溶解性であり、容易に細胞膜を通過できることが判明している。反対に、イオン化部分はしばしば脂質不溶性であり、ある場合には細胞の脂質膜を有効に透過できない。その結果、イオン化形の薬剤は中枢神経系、心血管系、及び腎臓血管系に薬剤効果を及ぼすことに一般に無力である。

薬剤がイオン化形又は非イオン化形のいずれで存在するかはそのpKaに、従って溶液のpHに大きく依存する。本発明は溶液のpHを制御し、それによって薬剤の非イオン化形対イオン化形の比を制御する致神の可能性を提供する。

溶解性マトリックス又は他の投与形の成分は、非イオン化薬剤の濃度が増加するように口中の唾液のpHを充分に変化させるように設計される。非イオン化薬剤の割合が増加すると、対応して薬剤の腸粘膜吸収も増大する。それ故、唾液のpH環境に影響を与えることによって、実際の薬剤吸収の程度と速度を、従って薬剤効果の初期開始を大きく改良することができる。投与形にpH緩衝系（例えば、リン酸塩又はクエン酸緩衝系）を加えると、非イオン化（脂質溶解性）形での薬剤投与が非常に促進される。

薬剤投与を最大にするために、pKaが約5〜約8の範囲内であることがしばしば好ましい。pKaは解離定数（Ka）の負の対数（底10）として定義される。pKaはある一定の酸が50%イオン化、50%非イオン化であるpH値として定義される。pHはなる用語は塩基に関する場合に用いられる。pKaとpKbは荷電成分と非荷電成分の濃度が分かれば、周知のヘンダーソン-ハッセルバルツ（Henderson-Hasselbach）式を用いて、pHから算出することができる。ヘンダーソン-ハッセルバルツ式は以下の通りである：

$$pKb = pH + \log \left| \frac{\text{荷電}}{\text{非荷電}} \right| \quad (\text{塩基に関して})$$

$$pKa = pH + \log \left| \frac{\text{非荷電}}{\text{荷電}} \right| \quad (\text{酸に関して})$$

これらの式から、弱酸性薬剤ではpHを低下させることによって、弱塩基性薬

剤ではpHを上昇させることによって、薬剤の非イオン化部分は増加する。

pH変化がpKaに及ぼす影響、従って有効な非イオン化薬剤に及ぼす影響は極めて顕著である。例えば、強力な中枢神経作用薬であるナトリウムメトヘキシタル（鎮静剤）は7.9のpKaを有する。通常の一般的なpHが同時に約7.5であるならば、これらの数値はヘンダーソン-ハッセルバルツ式に下記のように代入される：

$$7.9 = 7.5 + \log(X)$$

式中、Xは薬剤の非イオン化形対イオン化形の比である。この式を解くと、口中の典型的な条件下で有効なメトヘキシタルの72%が非イオン化形で存在することが示唆される。上述したように、薬剤の非イオン化形は脂質細胞膜を通過して運ばれる主要な形である。

唾液のpHが緩衝により約6.7に低下すると、非イオン化形対イオン化形の比は顕著に変化する。これに対応して、有効な薬剤量の顕著な変化が生ずる。

pHの7.5から6.7への変化によって、脂質膜を介しての投与に有効な非イオン化薬剤の濃度は実質的に改良される。これによって、口中の細胞膜を介しての薬剤投与は直接的に改良され、対応して投与薬剤の有効性は改良される。

上述したようなpH変化は糖漿組成物中に特定の緩衝系を配合することによって得られる。現在行われている緩衝系の一つはクエン酸/クエン酸ナトリウム系である；しかし、他の通常の緩衝剤（例えばリン酸塩）も使用可能である。このような緩衝剤を用いることによって、口内薬物吸収が完全に実行可能な、最速の投与方法になるような、顕著に良好な結果が得られる。

pH変化の付加的な利点が薬剤の味特徴を改良することであることは理解されよう。pHが非常に高い薬剤は非常に苦い味を有する。pHが低下するにつれて、味は苦くなくなり、塩辛くなり、最後には酸っぱくなる。臭気剤は低いpH範囲において薬剤の味特徴をより適切に改良する。その結果、pH緩衝剤は、薬剤投与を改良する他に、組成物の味特徴をも改良することができる。上記考察は非イオン化薬剤形の割合を高めることにより薬剤透過性を強化するためのpH変化に重点を置いたが、pHが薬剤透過性を強化する機構は不明である。例えば、pHは、薬剤透過性を強化するような、薬剤の分子形態に影響を及ぼすことがある。それでもなお、薬剤pHは薬剤投与における重要な関心事である。

浄書(内容に変更なし)

いくつかのエンハンサーの有効性は透過されるべき化学化合物に依存して変化するであろう。一つの特定のエンハンサーは一つの薬剤に対しては非常に良く働くであろうが他の薬剤に対しては何の影響も及ぼさないかもしれない。例えば、オレイン酸は非常に親油性であるエストラジオールの経皮透過性を非常に改良するが、しかしオレイン酸は非常に親水性であるグルコースの経粘膜透過性には何の影響も持っていない。与えられたエンハンサーが与えられた薬剤の透過性を促進するであろうかまたはしないであろうかを予測することは可能であろうがエンハンサーの実際の有効性は実験的に立証されるべきである。

溶解可能マトリックス物質内の透過性エンハンサー濃度はエンハンサーの効力および溶解可能マトリックスの溶解速度に依存して変化するであろう。エンハンサー濃度を決定するための他の基準としては薬剤の効力および所望の遅延時間が含まれる。エンハンサー濃度の上限は粘膜の膜に対する毒性効果または刺激限度にセットされている。

以下は代表的エンハンサーのリストおよび各々のエンハンサーに対する典型的な濃度範囲である：

エンハンサー	濃度範囲	好適範囲
コール酸ナトリウム	0.02%-50%	0.1%-15%
ドデシル硫酸ナトリウム	0.02%-50%	0.1%-2%
デオキシコール酸ナトリウム	0.02%-50%	0.1%-15%
タウロデオキシコール酸	0.02%-溶解度	0.1%-15%
グルココール酸ナトリウム	0.02%-溶解度	0.1%-15%
タウロコール酸ナトリウム	0.02%-溶解度	0.1%-15%
DMSO	0.02%-溶解度	5%-50%

5. 速した治療薬

本発明を有効に働かせるには、溶解可能マトリックス内に取り込まれている治療薬が単独、または環境pHの適当な調整または他の化学修飾または速した透過エンハンサーと組み合わせることにより粘膜の膜を透過することが必要である。いくつかの薬理活性物において治療薬はマイクロカプセル化されているかまたはマ

4. 経膜透過促進剤

上記で考察したように、大抵の薬剤は非イオン化形とイオン化形の両方で溶液中に存在する。一般には、脂質溶解性又は親油性薬剤のみが粘膜を通過して容易に拡散する。粘膜を透過促進剤によって処理するならば、非親油性薬剤も粘膜を通過して拡散することができることが判明している。ある種の透過促進剤は親油性薬剤と非親油性薬剤の両方の透過性を有意に強化することも判明している。

典型的な透過促進剤には、胆汁酸塩類（bile salts）、例えばコール酸ナトリウム、グリココール酸ナトリウム、グリコデオキシコール酸ナトリウム、タウロデオキシコール酸塩、デオキシコール酸ナトリウム、リトコール酸ナトリウム、ケノコール酸塩、ケノデオキシコール酸塩、ウルソコール酸塩、ウルソデオキシコール酸塩、ヒドロデオキシコール酸塩、デヒドロコール酸塩、グリコケノコール酸塩、タウロケノコール酸塩及びタウロケノデオキシコール酸塩がある。他の透過促進剤、例えばデシル硫酸ナトリウム（「SDS」）、ジメチルスルホキシド（「DMSO」）、ラウリル硫酸ナトリウム、飽和及び不飽和脂肪酸の塩及び他の誘導体、界面活性剤、胆汁酸塩の同族体、胆汁酸塩の誘導体、又はこのような合成透過促進剤も使用可能である。

ある一定の薬剤に対していずれの促進剤が最も良く作用するかを予測することは、殆ど不可能である。各々の薬剤に対して、いずれの促進剤が最適であるかは実験によってのみ行うことができる。しかし、親水性薬剤に対しては胆汁酸塩が良好な促進剤であり、親油性薬剤に対しては長鎖脂肪酸、それらの塩、誘導体及び同族体が適することが、一般に考えられる。DMSO、SDS、並びに中鎖脂肪酸（C-8〜約C-14）、それらの塩、誘導体及び同族体は、親水性薬剤と親油性薬剤の両方に対して作用することができる。

イクロスポンジ内へ取り込まれていてよい。

本発明は中枢神経系へ影響を及ぼす各種の薬剤にも応用可能である。例えば、本発明はオピオイドアゴニスト（フェンタニール、アルフェンタニール、スフェンタニール、ロフェンタニールおよびカルフェンタニールのごとき）、オピオイドアゴニスト（ナロキソンおよびナルブフェンのごとき）；ブチロフェノン（ドロペリドールおよびハロペリドールのごとき）；ベンゾジアゼピン（バリウム、ミダゾラム、トリアゾラム、オキサゾラムおよびロラゼパムのごとき）；GABA刺激剤（エトミゲートのごとき）；バルビツレート（チオペンタール、メトヘキシタル、チアマゾール、ペンタバルビタールおよびヘキサバルビタールのごとき）；ジソプロピルフェノール剤（ジブリンのごとき）；およびレボドパのごとき他の中枢神経薬の投与に容易に応用できる。単独または組合せて、本発明の範囲に含まれる他の薬剤にも利用できることが理解されるであろう。

表1には本発明の剤形内に取り込まれるのに適しているいくつかのCNS-作用薬、並びにそれらの薬剤のいくつかの特性がリストされている。

表 1

一 般 名	薬 剤 群	用量範囲
メトヘキシタル	バルビツレート	10-500mg
ペンタバルビタール	バルビツレート	50-200mg
チアマゾール	バルビツレート	10-500mg
チオペンタール	バルビツレート	50-500mg
フェンタニール	オピオイドアゴニスト	0.05-5mg
アルフェンタニール	オピオイドアゴニスト	0.5-50mg
スフェンタニール	オピオイドアゴニスト	5-500mg
ロフェンタニール	オピオイドアゴニスト	0.1-100mg
カルフェンタニール	オピオイドアゴニスト	0.2-100mg
ナロキソン	オピオイドアゴニスト	0.05-5mg
ナルブフェン	オピオイドアゴニスト	1-50mg

ジアゼパム	ベンゾジアゼピン	1-40mg
ロアゼパム	ベンゾジアゼピン	1-4mg
ミダゾラム	ベンゾジアゼピン	0.5-25mg
オキサゼパム	ベンゾジアゼピン	5-40mg
トリアゾラム	ベンゾジアゼピン	250-1000mg
ドロペリドール	ブチロフェノン	1-20mg
ハロペリドール	ブチロフェノン	0.5-10mg
プロパニジド	オイゲノール	1-10mg
エトミゼート	GABA刺激剤	5-60mg
プロボホル	置換フェノール	3-50mg
ケタミン	フェンシクリジン	5-300mg
ジブリン	置換フェノール	5-20mg

心血管および腎血管系に効果を持つ薬剤もまた本発明の剤形を用いて投与されてもよい。そのような薬剤のいくつかの例が表2に挙げられている。

表 2

一 般 薬	薬 剤 科	用量範囲
ブレンリウム	抗不整脈	50-500mg
カプトプリール	ACE阻害剤	25-75mg
クロニジン	抗高血圧	0.1-05mg
ドーパミン	腎血管	0.5-3mg
エナラプリル	ACE阻害剤	5-15mg
エスモロール	抗高血圧/アンギナ	100-250mg
フロセミド	利尿	20-100mg
イソソルビド	アンギナ	2.5-40mg
ラベトロール	抗高血圧	100-400mg
リドカイン	抗不整脈	50-250mg
メトラゾン	利尿	5-50mg
メトプロロール	抗高血圧	25-100mg

イソプロテレノールEC ₅₀	気管支拡張	50-250μg
メタプロテレノール	気管支拡張	0.65-10mg
オクストリフィリン	気管支拡張	50-400mg
テルブタリン	気管支拡張	2.5-10mg
テオフィリン	気管支拡張	50-400mg
エルゴタミン	抗片頭痛	2-4mg
メチセルガイド	抗片頭痛	2-4mg
プロプラノロール	抗片頭痛	80-160mg
スロクテシル	抗片頭痛	200-300mg
エルゴノビン	子宮収縮	0.2-0.6mg
オキシトシン	子宮収縮	5-20単位
デスモプレッシンアセテート	抗利尿	10-50μg
リプレッシン	抗利尿	7-14μg
バソプレッシン	抗利尿	2.5-60単位
インシュリン	抗血糖上昇	1-100単位

以上の薬剤に加え、ある種の高分子薬剤〔β-エンドルフィン、エンケファリン、ブラジキニン、アンジオテンシンI、性腺刺激ホルモン、副腎皮質刺激ホルモン（ACTH）、カルシトニン、副甲状腺ホルモン、成長ホルモンのごとき）、ポリサッカライド（ヘパリンのごとき）、抗原、抗体および酵素が本発明の範囲内の経粘膜投与に適用されるであろう。

本発明の範囲内の溶解可能マトリックス中へ薬剤を取り込ませる場合、使用される薬剤の量は一般的により伝統的な注射および経口投与技術に使用される量と異なるであろう。薬剤の親油的な性質、その効力、透過エンハンサーの使用および薬剤の最終用途に依存して、典型的剤形中の薬剤の総濃度は、注射において典型的に使用されるであろう薬剤の量の50倍以上まで含んでいてもよいが、経口で使用されるより著しく少ない量しか含んでいなくても、またいくつかの筋肉内注射に使用されるより少ない量でもよい。例示の目的のため、典型的に使用できたある種の薬剤の用量の現在企図されている範囲が表1、2および3に示されて

ナドロール	抗高血圧	40-160mg
ニフェジピン	抗高血圧/ アナギナ/血管拡張	10-40mg
ニトログリセリン	抗高血圧/アンギナ	0.4-1.0mg
ニトロプルシド	低血圧	10-50mg
プロプラノロール	抗高血圧/アンギナ	0.1-50mg

以上のものに加えて、本発明の剤形を用いて投与できる多くの別の薬剤がある。そのような薬剤の例が表3に挙げられている。

表 3

一 般 薬	薬 剤 科	用量範囲
ベンズキナミド	抗嘔吐	25-100mg
メクリジン	抗嘔吐	25-100mg
メトクロプラミド	抗嘔吐	5-20mg
プロクロルペラジン	抗嘔吐	5-25mg
トリメトベンズアミド	抗嘔吐	100-2500mg
クロトリマゾール	抗真菌	10-20mg
ニスタチン	抗真菌	100,000-500,000単位
カルビドパ	レボドパとともに	
	抗パーキンソン	10-50mg
レボドパ	抗パーキンソン	100-750mg
スクラルフェート	抗分泌	1-2グラム
アルブテロール	気管支拡張	0.8-1.6mg
アミノフィリン	気管支拡張	100-500mg
ベクロメタゾン	気管支拡張	20-50μg
ダイフィリン	気管支拡張	100-400mg
エビネフィリン	気管支拡張	200-500μg
フルニソリド	気管支拡張	25-50μg
イソエタリン	気管支拡張	170-680μg

いる。

多くの種類の薬剤が本発明の範囲内で使用されるであろう。本発明は、さもなくば不溶性で不快な味であろうし、または他の望ましくない特性を持つ薬剤を溶解可能なマトリックス内に取り込ませることを可能にする。この能力は剤形の種々の形成技術により提供される。本発明はまた親油性のみならず非親油性薬剤の両方を透過エンハンサーの使用に依存して利用することを可能にしている。

前に記したごとく、メトヘキシタールは本発明の溶解可能剤形で使用するのための一つの現在好適な薬剤である。メトヘキシタール剤形を6人のボランティアに与えた試験が行われた。剤形は各々500ミリグラムのメトヘキシタールを含んでいた。各々の患者が剤形を吸引し始めた後およそ数分で薬剤の鎮静効果を体験した。これらの試験は本発明の剤形がメトヘキシタールの投与において用量-効力が一致する様式で有効であることを示している。

上記のメトヘキシタール剤形を使用すると、緩和または強い鎮静作用を引起し、または意識の喪失が可能であった。鎮静の理想的な程度が達成された時に剤形を除去することにより、所望の程度への徐々の鎮静作用の増加が可能であった。

さらに、直腸投与と比較した場合、経口経粘膜メトヘキシタール投与の使用は至適の鎮静作用を引起すのに必要な薬剤用量を著しく減少させることをその結果は示している。メトヘキシタールが直腸から投与される場合の2.5から3.0mg/kgの間から経口経粘膜剤形の方法により投与される場合は6から8mg/kgの間のメトヘキシタールへと用量が減少した。エンハンサーを使用するとまたさらにこの用量が減少するであろう。

要約すると多くの種類の薬剤が本発明の範囲内で使用できることが理解されるであろう。同時にいくつかの利点が提供される。薬剤の効率的な運搬が容易になり、一方同時に薬剤の分解が避けられる。薬剤はまた用量-効力が一致する様式で投与でき、そのため引起される薬剤の効果は正確に制御される。

5. 本発明の実施例

以下の実施例は本発明に従ってなされたかまたはなされるであろう種々の実施

図様を例示するために与えたものである。以下の実施例は例示のためだけに与えられたものであり、以下の実施例が本発明に従って 備できる本発明の多くの型の実施態様を包括し、余す所なく述べるものではないことを理解しなければならない。

実施例 1

この実施例においては、メトヘキシタールは溶解可能マトリックス形中へ取り込まれていた。メトヘキシタールは抗不安薬、鎮痛剤として、および患者を麻酔するために有用な強力な鎮痛性薬剤として知られている。その高い効力および鎮痛性のため、本発明に従った経粘膜投与に優れた薬剤である。

選した混合物は以下の成分を次のようにして混合することにより調製された：

成分	%	グラム数
クエン酸	1%	0.2
リボチド	2%	0.4
コムプリトール 888	2%	0.4
アルバルチーム	2%	0.4
バニラマイクロカプセル	5%	1.0
バニラクリームマイクロカプセル	5%	1.0
野生チェリーマイクロカプセル	3%	0.6
ペパーミントマイクロカプセル	3%	0.6
圧縮性砂糖	20%	4.0
メトヘキシタールナトリウム	25%	5.0
麦芽デキストリン	32%	6.4
	100%	20

混合物内のすべての成分の均一な分布を確かにするようにミキサー中で成分を混和した。2グラムずつ、2立方センチメートルの最終容量にするのに十分な力を用いて市販品として入手可能なワックス-被覆圧縮錠ホルダーのまわりに水圧で圧縮された。この方法で10の錠剤形状が製剤され、各々0.5グラムのメトヘキシタールを含んでいる。

実施例 2

この実施例においては、メトヘキシタールは溶解可能マトリックス形中へ取り込まれていた。ゼラチンが溶解可能マトリックス物質として選択された。メトヘキシタールは抗不安薬、鎮痛剤として、および患者を麻酔するために有用な強力な鎮痛性薬剤として知られている。その高い効力および鎮痛性のため本発明に従った経粘膜投与に優れた薬剤である。

選した混合物は以下の成分を次のようにして混合することにより調製された：

成分	%	グラム数
クエン酸	1%	0.2
リボチド	2%	0.4
コムプリトール 888	2%	0.4
アスパルチーム	2%	0.4
バニラマイクロカプセル	5%	1.0
バニラクリームマイクロカプセル	5%	1.0
野生チェリーマイクロカプセル	3%	0.6
ペパーミントマイクロカプセル	3%	0.6
メトヘキシタールナトリウム	25%	5.0
ゼラチン	52%	10.4
	100%	20

混合物内のすべての成分の均一な分布を確かにするようにミキサー中で成分を混和した。各々2グラムずつ、脱水により製剤された。この方法により10の錠剤形状が製剤され、各々0.5グラムのメトヘキシタールを含んでいる。

類似の剤形が油脂、ワックス（天然または合成）、蛋白質、ヒドロゲル、溶解可能樹脂または他の適当な溶解可能マトリックス物質のごとき他の溶解可能マトリックス物質を用いて製造されるであろうことが理解されるであろう。

6. 要約

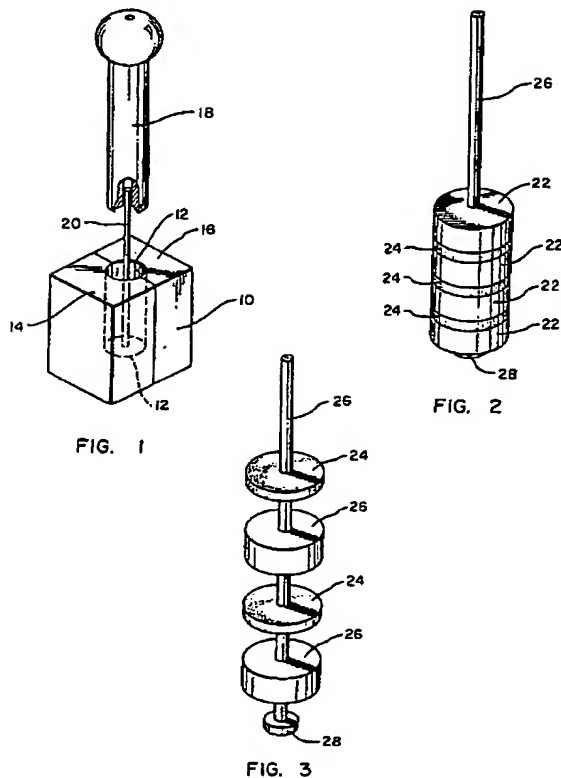
要約すると、本発明は急速な効果を得るために正確な用量で薬剤を投与するための組成物および製造方法を提供する。さらに、本発明は以下の本来の性質を

つ溶解可能マトリックスを含む薬剤を形成するための方法を提供する：

- (1) 薬剤を分解させることなく比較的低温の薬剤が使用できる；
- (2) 揮発性である薬剤もマトリックス内へ取り込むことができる；
- (3) 特徴的な不快な臭いを隠すことができる；
- (4) 不溶性成分が使用できる；
- (5) 化学的に禁忌の成分が使用できる；
- (6) イオン化したおよびイオン化されない薬剤の比を最適にするために緩衝剤形成試薬が使用できる；
- (7) 薬剤の溶解特性を改めるため化学試薬を添加できる；
- (8) 薬剤吸収を増加させるため透過エンハンサーを添加できる；
- (9) 薬剤吸収を増加させるため脂質可溶性混合物が添加できる；
- (10) 溶解可能マトリックス形成するために使用する圧縮力を変化させることにより溶解特性を機械的に改良できる；
- (11) 活性成分の層化が達成できる；
- (12) 用量単位ホルダーへの組立てを利用することにより、用量を改定できる；および
- (13) 親油性および非親油性薬剤の両方とも混合させて使用できる。

それ故、本発明は薬剤の用量および効果を正確に制御できる能力を提供する。このことは何れも溶解可能マトリックスを形成することによる薬剤の経粘膜投与により得られる。その結果、正確な用量および効果を得ることができる。

本発明はその精神または本質的特性から離れることなく他の特定の形式においても具体化されるであろう。説明された実施態様はすべてにわたる例示であり、制限的なものではないと考えるべきではない。それ故本発明の範囲は同記の説明よりもむしろ付随する請求の範囲により示されている。請求の範囲と均等な意味および範囲内にくるすべての変化はそれらの範囲内に包含されるべきである。



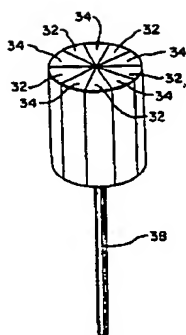


FIG. 4

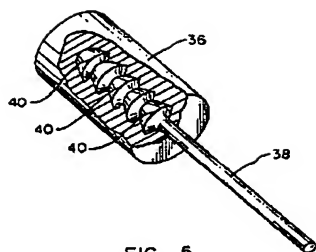


FIG. 5

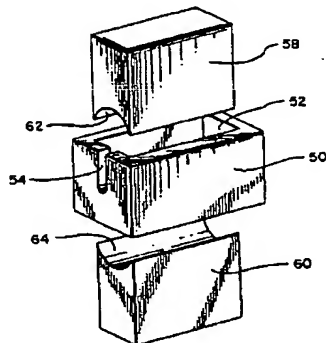


FIG. 6

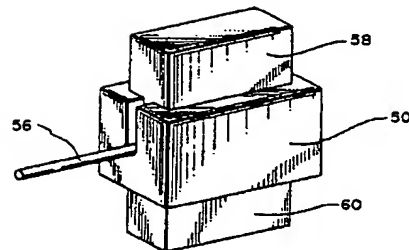


FIG. 7

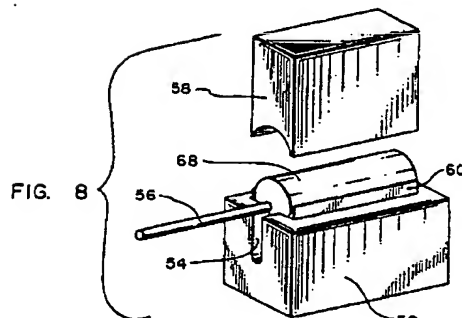


FIG. 8

手続補正書

平成 4 年 4 月 28 日

特許庁長官 深沢 亘 殿

1. 事件の表示

PCT/US90/04384

2. 発明の名称

口腔溶解性薬剤組成物及びその製造方法

3. 補正をする者

事件との関係 特許出願人

住所

名称 ユニバーシティ・オブ・ユタ・リサーチ・
ファウンデーション

4. 代理人

住所 東京都千代田区大手町二丁目2番1号

新大手町ビル 206区

電話 3270-6641~6

氏名 (2770) 井原士 漢 浅 恭 三

5. 補正の対象

(1) 出願人の代表者名を記載した国内書面

(2) 委任状及び翻訳文

(3) タイプ印書により浄書した明細書及び請求の範囲の翻訳文
の第22頁乃至第41頁 最終頁

6. 補正の内容

別紙の通り(尚、上記(3)の書面の内容には変更なし)



国際調査報告

<p>International Search Report PCT/US90/04384</p>		
<p>1. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC (5): A61K 9/66 U.S. CL. 424/440</p>		
<p>2. FIELD SEARCHES</p>		
<p>Classification Scheme</p>	<p>Classification Scheme</p>	<p>Classification Scheme</p>
<p>U.S.</p>	<p>424/439, 440, 441</p>	<p></p>
<p>3. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</p>		
<p>Category</p>	<p>Citation of Document, in case of multiple citations, of the relevant document</p>	<p>Relevance to Claim as of 19</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 122,507 (WILLS) 02 JANUARY 1872 See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 2,983,404 (HANNER) 08 DECEMBER 1960 See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 3,556,811 (SMITH) 19 JANUARY 1971 See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 3,622,352 (DAYLOR, JR.) 23 NOVEMBER 1971; See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 3,697,641 (AHRENS) 10 OCTOBER 1972 See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 4,551,329 (HARRIS) 05 NOVEMBER 1985 See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>A</p>	<p>US, A. 4,642,231 (PETERS) 10 FEBRUARY 1987 See entire document.</p>	<p>1-103</p>
<p>4. CERTIFICATION</p>		
<p>Date of the International Search Report</p>	<p>Date of the International Search Report</p>	<p>Date of the International Search Report</p>
<p>28 SEPTEMBER 1990</p>	<p>18 JAN 1991</p>	<p>18 JAN 1991</p>
<p>ISA/US</p>	<p>T.K. P. Page</p>	<p>T.K. P. Page</p>

COMPOSITIONS AND METHODS OF MANUFACTURE OF ORAL DISSOLVABLE MEDICAMENTS

Patent Number: WO9103237

Publication

date: 1991-03-21

Inventor(s): HAGUE BRIAN (US); STANLEY THEODORE H (US)

Applicant(s): UNIV UTAH RES FOUND (US)

Requested

Patent: ☐ WO9103237

Application

Number: WO1990US04384 19900803

Priority Number

(s): US19890403751 19890905

IPC

Classification: A61K9/68

EC

Classification: A24B15/16, A24F47/00B, A61K31/465, A23G3/00, A61J3/00, A61J7/00,A61K9/00M18B

Equivalents:

AU5521894, AU6287790, AU645265, AU668004, CA2066423, DE69023143D, DE69023143T, DE69032982D, DE69032982T, ☐ EP0490916 (WO9103237), A4, B1, ES2077686T, ES2133448T, JP2717024B2, JP5503917T, NO304348B, NO920857

Cited

Documents: US122507; US2963404; US3556811; US3622352; US3697641; US4551329;US4642231

Abstract

Dosage form and method of manufacture for producing a medicament capable of absorption through mucosal tissues. The drug (24) is to be incorporated into a dissolvable matrix (22). An appliance or holder (26) is attached to the dissolvable matrix (22) and mounted or sealed against button (28).

Data supplied from the esp@cenet database - I2